Aus der Abteilung für Immunologie und Asthmapoliklinik
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus, Berlin 65
Direktor: Professor Dr. med. Herbert Herxheimer

DER BRONCHIALERWEITERNDE EINFLUSS VON SALBUTAMOL BEI ASTHMATIKERN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehem.
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1970

vorgelegt von
Astrid Schumann
aus Potsdam

Aus der Abteilung für Immunologie und Asthmapoliklinik
der Freien Universität Berlin im Städtischen Rudolf-
Virchow-Krankenhaus, Berlin 65
Direktor: Professor Dr. med. Herbert H e r x h e i m e r

DER BRONCHIALERWEITERNDE EINFLUSS VON SALBUTAMOL BEI ASTHMATIKERN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehem.
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Astrid Schumann
aus Potsdam

Ehem. Dekan: Professor Dr. med. Herber† Lax
Referent: Professor Dr. med. Herbert HERXHEIMER
Korreferent: Professor Dr. med. Dietrich LERCHE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der ehem. Medizinischen
Fakultät der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 28.9.1970

Inhaltsverzeichnis Seite

A. Einleitung.....4

B. Methode.....5

C. Ergebnisse.....9

I. Die Darreichungsformen.....9

1. Aerosol

2. Sublinguale und orale Tablette

II. Nebenwirkungen.....13

D. Diskussion.....15

E. Zusammenfassung.....19

F. Literaturverzeichnis.....23

G. Anhang Abb. 2 - 25

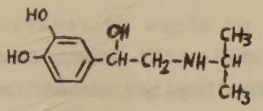
A. Einleitung

Die β-Receptor stimulierenden Substanzen Isoprenalin und Orciprenalin sind bekannte und bewährte Bronchodilatoren. Ihr Vorteil liegt in einem raschen und starken Wirkungseintritt, ihre Nachteile sind begrenzte Wirkungsdauer und sich relativ häufig einstellende Tachycardie und Herzklopfen.

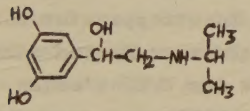
Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einer neuen β-Receptor stimulierenden Substanz "Salbutamol", von der bisher bekannt ist, daß ihre bronchodilatorische Wirkung länger anhält, während ihre unerwünschten Nebenwirkungen auf den Kreislauf schwächer sind als bei den oben genannten Substanzen.

B. Methode

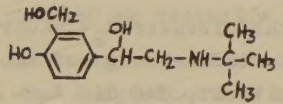
Salbutamol unterscheidet sich in seiner chemischen Struktur nur wenig von Isoprenalin und Orciprenalin, wie aus Abb. 1 ersichtlich ist.



Isoprenalin



Orciprenalin



Salbutamol

Abb. 1 Strukturformeln von Isoprenalin, Orciprenalin und Salbutamol.

Salbutamol hat gegenüber Isoprenalin eine weitere Methylgruppe an der Seitenkette und anstelle der meta-OH-Gruppe eine CH_2OH-Gruppe am Benzolring.

Die nachfolgenden Untersuchungen beschreiben die Einzelheiten des Salbutamoleffektes bei Asthmatikern. Salbutamol wurde hierbei in drei Darreichungsformen benutzt: a) als Aerosol, b) als sublinguale, c) als orale Tablette.

Für die spirometrischen Untersuchungen standen 40 Personen (29 Frauen, 11 Männer) zwischen 17 und 77 Jahren zur Verfügung, die alle an Asthma bronchiale litten. Sie waren über den Zweck der Untersuchung informiert und hatten sich damit einverstanden erklärt. Die Erkrankungsdauer lag zwischen 6 Monaten und 41 Jahren. Zur Zeit der Untersuchung hatten alle eine deutlich verminderte Lungenfunktion. Die poliklinische Behandlung bestand aus Jodkali,

Phenothiazinderivaten am Abend und im Bedarfsfall Isoprenalin oder Orciprenalin als Aerosol oder Tablette. 21 dieser Patienten erhielten eine Corticosteroiderhaltungsdosis von Prednison zwischen 5 und 40 mg, 2 Patienten eine Triamcinolon-Erhaltungsdosis von 8 mg. Eine Patientin erhielt täglich 0,4 mg mikronisiertes Dexamethasonpulver als Einblasung in die Bronchien.

Die Lungenfunktion wurde mit Hilfe der nicht forcierten Vitalkapazität (VK) und des maximalen Expirationsstromes (peak flow = pf) bestimmt. Die VK-Messungen erfolgten an einem Benedict-Roth-Spirometer mit Zusatzapparatur zur Verneblung von Substanzen ins geschlossene System (Herxheimer, 1949), die pf-Messungen mit dem Wright'schen Peak-Flow-Meter (Wright & McKerrow, 1959).

Die Vitalkapazität wurde bei gleichbleibender O_2-Zufuhr zum Spirometer, welche die Pendelluftschreibung auf einem stetigen Niveau hielt, dadurch ermittelt, daß die Versuchsperson zunächst von ihrem gewöhnlichen expiratorischen Endpunkt maximal ausatmete und dann die maximale Einatmung folgen ließ. In einigen Fällen wurden Ausatmung und Einatmung getrennt registriert.

Diese Methodik verhindert die Entwicklung von zusätzlichem Bronchialspasmus, der bei der "forcierten" Vitalkapazität, die bei maximaler Einatmung beginnt und dadurch zu sehr stark erhöhtem intrathorakalen Druck führt, häufig bei Asthmatikern beobachtet wird und so oft zu fehlerhaften Werten führt (Herxheimer, 1956, S. 26).

Der Basiswert wurde zu Versuchsbeginn durch mehrmalige, gewöhnlich dreimalige Messungen der VK und des pf ermittelt, wobei der Mittelwert aus 3 weniger als 150 ml von einander abweichenden VK-Größen und der Mittelwert der 3 höchsten pf-Werte, die nicht mehr als 10 % von einander entfernt waren, als Ausgangswert angesehen wurden. Hierbei wurde darauf geachtet, daß die letzte Isoprenalin- oder Orciprenalineinnahme bzw. -inhalation nicht weniger als 3 Stunden vor Versuchsbeginn stattgehabt hatte.

Nach der Einnahme bzw. Inhalation der Versuchssubstanz wurden VK und pf etwa in der 5., 10., 15., 30., 45., 60. Minute gemessen, danach alle 30 Minuten.

Die Wirkung des Salbutamols auf die Lungenfunktion wurde zunächst nur 90 Minuten verfolgt; später wurden die Untersuchungen bis auf 6 Stunden ausgedehnt.

Die Versuchssubstanz wurde in Tabletten zu 5mg (in sublingualer und oraler Zubereitung) oder als Aerosol verabreicht. Die Verneblung der 2 %igen Salbutamol-Lösung fand in handelsüblichen Lew-Lab-Inhalern unter konstantem Druck von 0,5 atü statt, und die Inhalationszeit betrug in der Regel 120 Sekunden. Dies entspricht einer vernebelten Salbutamolmenge von ca 1720 µg, von der nach den Untersuchungen von Herxheimer & Stresemann (1961) erfahrungsgemäß etwa 80 % = ca 1380 µg retiniert werden.

Da es von Interesse war, festzustellen, ob das angewandte Salbutamol die Lungenfunktion bis an das jeweils erreichbare Maximum steigert, wurde am Ende der Untersuchung Isoprenalin vernebelt (gewöhnlich 990 µg), da hiervon ein maximaler bronchodilatorischer Effekt erwartet werden konnte.

Bei jeder Messung von VK und pf wurde auch die Pulsfrequenz ermittelt.

Um die Veränderungen der Lungenfunktion bei den verschiedenen Patienten vergleichen zu können, wurden die Steigerungen über den Ausgangswert in Prozenten dieses Wertes angegeben.

Unabhängig von diesen spirometrischen Untersuchungen erhielten 70 Patienten, die ein bronchodilatorisches Arzneimittel benötigten, Salbutamol entweder als Inhalation (in einer Ventolinsprühdose) oder als sublinguale bzw. orale Tablette zu 5 mg. Insbesondere wurden solche Patienten ausgewählt, die entweder über Herzklopfen nach Isoprena-

lin oder Orciprenalin klagten oder die angaben, daß ihnen die Wirkung dieser Mittel zu flüchtig sei.

Placeboversuche wurden bei den spirometrischen Untersuchungen nicht vorgenommen. In früheren Untersuchungen mit der gleichen Methode hatte sich wiederholt erwiesen, daß bei dieser Versuchsanordnung, bei der der Patient nicht wissen kann, ob ihm irgendein Arzneimittel in der Atmungsluft zugeführt wird oder nicht, ein Placeboeffekt nicht zu erwarten ist. Dies bestätigte sich auch mit Salbutamolaerosol. In allen Fällen, in denen eine bronchodilatorische Wirkung eintrat, erfolgte diese nicht sofort, wie man bei einer Placebowirkung erwarten könnte und wie sie auch nach Isoprenalin eintritt, sondern regelmäßig nach einem Intervall von einigen Minuten und nahm dann langsam in typischer Weise bis zu einem Maximum zu. Eine Placebowirkung würde niemals in dieser typischen Regelmäßigkeit auftreten.

Bei der spirometrischen Untersuchung der sublingualen und oralen Wirkung des Salbutamols wurden zunächst Placebotabletten verabreicht und die Wirkung spirometrisch beobachtet.

C. Ergebnisse

I. Die Darreichungsformen

1. Aerosol

Zur allgemeinen Orientierung wurden an 7 Patienten Aerosolversuche angestellt, bei denen jeweils 1720 µg Salbutamol in 120 " vernebelt wurden. Die Wirkung auf VK und pf bei 7 Versuchspersonen ist aus Abb. 2 und 3 ersichtlich. Abb. 4 und 5 zeigen einen Vergleich zwischen Isoprenalin- und Salbutamoleffekt am selben Patienten an zwei aufeinander folgenden Tagen. Der Salbutamoleffekt steigt langsamer an als der des Isoprenalins, während beim Salbutamol der maximale Effekt, der dem des Isoprenalins vergleichbar ist, wesentlich länger anhält.

Der länger anhaltende bronchodilatorische Effekt wird auch von der Mehrzahl der nicht spirometrisch untersuchten Patienten, entsprechend ihrem subjektiven Empfinden, bestätigt. 12 Patienten benötigten mit Salbutamol nur die Hälfte der sonst notwendigen Isoprenalininhalationen, d. h. wenn sie z. B. bisher 6 - 7 Isoprenalininhalationen in 24 Stunden benötigten, waren es jetzt nur 3 - 4 Inhalationen mit Salbutamol. 4 Patienten bemerkten keinen Unterschied zwischen Isoprenalin und Salbutamol.

Der subjektive Wirkungseintritt wurde mit "sofort" bis 15 Minuten angegeben, überwiegend mit 1 - 3 Minuten; die Wirkungsdauer zwischen 2 - 6 Stunden, gewöhnlich mit 4 Stunden.

2. Sublinguale und orale Tablette

Bei 3 Patienten wurde nach Gabe einer Placebotablette VK und pf in einem Zeitraum von 4 1/2 - 5 Stunden (von 10 Uhr vormittags bis 14.30 bzw. 15 Uhr nachmittags) bestimmt. Abb. 6 und 7 veranschaulichen die Ergebnisse. Die dabei beobachteten tageszeitlichen Schwankungen der Lungenfunktion werden in der Literatur bestätigt. (Israels, 1951; Wyss & Hadorn, 1952; Dissmann, 1956; de Vries et al., 1962)

Salbutamol wurde sublingual und oral in Dosen von 5, 10 und in einem Fall von 15 mg gegeben. (Bei diesem Patienten hatte die bisherige Behandlung zur Annahme einer gewissen Toleranz gegen Bronchodilatoren geführt.)

Die Patientenzahl, aufgeschlüsselt nach erreichten maximalen VK- und pf-Werten, ist für sublingual verabreichtes Salbutamol in Abb. 8 - 11, für oral verabreichtes Salbutamol in Abb. 12 - 15 dargestellt.

Daraus läßt sich ersehen, daß die Mehrzahl der Patienten nach sublingualem oder oralem Salbutamol die VK auf Werte zwischen 10 und 40 % steigerte. Beim pf liegt der Prozentsatz der maximalen Steigerung bei beiden Darreichungsformen höher als bei der VK.

Der Verlauf der Steigerungen von VK und pf, soweit sie nicht 20 % übersteigen, ist graphisch nicht dargestellt worden. Die Zahl dieser Fälle ist aus Abb. 8 - 15 zu ersehen. Den Verlauf der Steigerungen von VK und pf über 20% veranschaulichen Abb. 16 - 24. Diese Verläufe sind oft recht unregelmäßig, weil nicht alle Patienten ausreichend in der Atmung mit dem Spirometer und Peak-Flow-Meter geübt waren. Die Kurvenbilder sind daher teilweise unterschiedlich. Da sie wegen ihrer großen Zahl nicht in einer Abbildung dargestellt werden konnten, sind diejenigen mit einer Steigerung von 20 - 45 % von denen mit größeren Steigerungen getrennt dargestellt worden.

Ein Unterschied in Wirkungsstärke und -dauer zwischen sublingualem und oralem Salbutamol besteht insofern, als der Wirkungsbeginn nach sublingualer Gabe bei einem Drittel der Patienten schon nach 15 Minuten, nach oraler Gabe gewöhnlich erst zwischen 30 und 60 Minuten erfolgt.

Die nicht spirometrisch untersuchten Patienten bemerkten den Wirkungseintritt sowohl bei sublingualem wie bei oralem Salbutamol durchschnittlich nach 15 - 30 Minuten; 4 Patienten (von insgesamt 52) schon nach 2 - 5 Minuten - möglicherweise Placebowirkung. 2 Patienten (von insgesamt 24) vermißten jegliche Wirkung auf 5 und 10 mg sublinguales Salbutamol, 3 Patienten (von insgesamt 28) auf 5 und 10 mg orales Salbutamol.

Die subjektive Wirkungsdauer wurde für sublinguales Salbutamol durchschnittlich mit 3-6 Stunden angegeben, für orales Salbutamol mit 5 - 9 Stunden.

65 spirometrische Untersuchungen mit sublingualem bzw. oralem Salbutamol wurden mit einer Inhalation von Isoprenalin oder Salbutamol beendet, um die Wirkungsstärke der Tablettenform mit der des Aerosols vergleichen zu können. Bei 6 Patienten - von 38 - hatte 5 mg und bei einem Patienten - von 12 - hatte 10 mg Sublinguales Salbutamol keinen sicheren Einfluß auf die Lungenfunktion. Bei 5 von diesen 7 mit sublingualem Salbutamol negativen Patienten verbesserte inhaliertes Isoprenalin bzw. Salbutamol die Lungenfunktion deutlich.5 weitere Patienten, bei denen nach sublingualem Salbutamol eine gewisse VK-Steigerung eingetreten war, hatten nach Inhalation von Isoprenalin bzw. Salbutamol eine weitere VK-Steigerung von 10-30 %, durchschnittlich um 15 %. Bei 8 Patienten wurde der pf nach Inhalation noch um weitere 10 - 130 % verbessert, durchschnittlich um 25 %. Bei allen übrigen Patienten, die sublinguales Salbutamol eingenommen hatten, wurde die Lungenfunktion durch das nachfolgende Isoprenalin- oder Salbutamolaerosol nicht weiter gesteigert.

Bei 8 Patienten - von 30 - hatte 5 mg und bei 2 Patienten - von 10 - hatte 10 mg orales Salbutamol keinen sicheren Effekt, obwohl 5 Patienten von diesen insgesamt 10 mit oralem Salbutamol negativen Patienten nach Inhalation von Isoprenalin bzw. Salbutamol eine deutliche Verbesserung ihrer Lungenfunktion zeigten. Bei 3 anderen Patienten, die nach oralem Salbutamol eine gewisse VK-Steigerung hatten, kam es nach Inhalation von Isoprenalin bzw. Salbutamol zu einer weiteren VK-Steigerung um 10 %; bei 5 Patienten verbesserte sich der pf nach Inhalation noch um weitere 10 - 40 %, durchschnittlich um 20 %. Bei allen anderen Patienten, die orales Salbutamol erhielten, wurde die Lungenfunktion durch die nachfolgende Inhalation von Isoprenalin bzw. Salbutamol nicht weiter gesteigert.

II. Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden von Patienten genannt: Herzklopfen, Zittern, Angstgefühl, Unruhe, Schweregefühl in den Beinen.

Salbutamol als Aerosol verursachte wesentlich weniger oft Nebenwirkungen als die Tablette. Nach dem Aerosol klagten von 40 Patienten nur 4 über Herzklopfen, 2 von diesen hatten nach 1 - 2 Monaten ständigen Gebrauches kein Herzklopfen mehr. Ein Patient klagte über Zittern.

17 Patienten, die nach Isoprenalin-bzw. Orciprenalinaerosol Herzklopfen bekamen, hatten nach Salbutamolaerosol keine Nebenwirkungen.

Das sublinguale und orale Salbutamol zeigte als häufigste Nebenwirkung Zittern. Nach der Einnahme von sublingualem Salbutamol klagten von insgesamt 60 Patienten 20 über Nebenwirkungen:

5 Patienten über Zittern und Herzklopfen,
5 Patienten über Zittern und Unruhe,
6 Patienten über Zittern allein,
2 Patienten über Herzklopfen und Unruhe,
1 Patient über Schweregefühl in den Beinen,
1 Patient über Herzklopfen, Zittern und Angstgefühl.

Insgesamt haben also 15 Patienten von 60 = 25 % über Zittern geklagt.

Nach der Einnahme von oralem Salbutamol gaben von insgesamt 53 Patienten 23 Nebenwirkungen an:

11 Patienten verspürten Zittern,
4 Patienten verspürten Zittern und Herzklopfen,
3 Patienten verspürten Zittern und Unruhe,
4 Patienten verspürten Herzklopfen,
1 Patient verspürte Zittern, Schwindel und Schweregefühl in den Beinen.

Insgesamt haben also 18 Patienten von 53 = 34 % über Zittern geklagt.

Zittern stellte sich gewöhnlich gleichzeitig mit dem Eintritt des bronchodilatorischen Effektes oder kurz danach ein, also 30 - 60 Minuten nach Einnahme. Die Angaben über die Dauer des Zitterns schwankten zwischen 1 Stunde und 24 Stunden, vorwiegend aber 5-6 Stunden. Die Stärke des Zitterns war unterschiedlich: von leichtem Händezittern, das als wenig störend empfunden wurde, bis zu ausgeprägtem Arme- und Beinezittern und Kieferschlottern. 4 Patienten empfanden das Zittern derart stark und unangenehm, daß Salbutamol in diesen Fällen trotz seines guten bronchodilatorischen Effektes nicht weiter verabreicht werden konnte.

Eine Wirkung von Salbutamol auf die Pulsfrequenz wurde in 3 Fällen (von insgesamt 40) beobachtet. Bei 2 Patienten kam es nach sublingualer Gabe ca 60 Minuten nach Einnahme während 30 Minuten zur Erhöhung der Pulsfrequenz (von 84 auf 104 Schläge/Minute und von 100 auf 120 Schläge/Minute) und zu Stichen in der Brust. Bei einer Patientin trat nach 5 mg oralem Salbutamol eine Pulserhöhung von 88 auf 124 Schläge/Minute auch ungefähr 60 Minuten nach Einnahme auf. Subjektiv empfand sie Herzklopfen, das 5 Stunden anhielt.

Salbutamol als Aerosol brachte keine sichere Erhöhung der Pulsfrequenz.

D. Diskussion

Die vorliegenden experimentellen Ergebnisse wie auch die subjektiven Eindrücke der Patienten bestätigen die starke bronchodilatorische Wirkung des Salbutamols in allen drei Darreichungsformen.

Der Salbutamol-Aerosoleffekt mit langsamerem Beginn, aber deutlich längerer Wirkung in Vergleich zu Isoprenalin und Orciprenalin ist bereits von mehreren Autoren beschrieben worden. (Riding, Chatterjee & Dinda, 1969; Choo-Kang, Simpson & Grant, 1969; Kennedy & Simpson, 1969)
Der von ihnen beobachtete Wirkungsbeginn mit 1 - 2 Minuten und die Wirkungsdauer mit wenigstens 3 Stunden deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.

Sublinguales Salbutamol, das bisher noch nicht versucht worden zu sein scheint, hatte in einem Achtel der Fälle keinen sicheren Einfluß auf die Lungenfunktion, obwohl inhaliertes Salbutamol oder inhaliertes Isoprenalin diese um durchschnittlich 10 - 15 % verbesserte. Dies könnte daran liegen, daß die Substanz in der Mundhöhle nicht oder nur unvollständig resorbiert wurde oder daß die Dosis nicht ausreichte.
Ein Beispiel für letzteren Fall zeigt Abb. 25. Hier ist bei 5 mg sublingualem Salbutamol kein bronchodilatorischer Effekt vorhanden, obwohl nach Salbutamolinhalation die VK um 44 % und der pf um 80 % anstiegen. Nach Gabe von 10 mg sublingualem Salbutamol wird die bronchodilatorische Wirkung des Inhalates erreicht. Übrigens ist es bezeichnend, daß sich bei der 10 mg Dosis, die eine maximale bronchodilatorische Wirkung erreicht, auch die bei 5 mg nur angedeutete geringe Unruhe bei der Patientin zu Muskelzittern steigert.

Orales Salbutamol hatte bei ca einem Sechstel der Fälle keinen deutlichen Effekt. Bei nachfolgender Inhalation

von Salbutamol bzw. Isoprenalin ließ sich die Lungenfunktion in diesen Fällen um durchschnittlich 10 - 15 % verbessern.

Salbutamol in Tablettenform scheint demnach nur in etwa 85 % der Patienten einen bronchodilatorischen Effekt zu entfalten.

Vergleiche mit sublingual verabreichtem Isoprenalin zeigen, daß die Probleme hier ähnlich liegen. Eine Aludrintablette enthält 20 mg des Wirkstoffes Isoprenalin. Es gibt Patienten, die schon mit einer achtel Tablette ausreichende Erleichterung haben, andere benötigen hierzu bis zu 3 und 4 Tabletten gleichzeitig. (Herxheimer, 1956 und persönliche Mitteilung)
Warrel (1967) hat beobachtet, daß Salbutamol bei oraler Verabreichung eine kürzere Wirkungsdauer hat als bei Inhalation. Dies deckt sich nicht mit den hier vorliegenden Ergebnissen. Salbutamol scheint in allen drei Darreichungsformen eine etwa gleich lange Wirkung zu haben, nämlich mindestens 3, oft aber 4 - 6 Stunden und übertrifft damit die Wirkungsdauer von Isoprenalin und Orciprenalin.

Nebenwirkungen des Aerosols wurden von Riding et al. 1969, Choo-Kang et al. 1969 und Kennedy et al. 1969 nicht beobachtet. In den vorliegenden Untersuchungen wurden dagegen in gewissen seltenen Fällen Nebenwirkungen beobachtet und zwar nur bei Verwendung der Sprühdose, nicht bei Inhalation aus dem Spirometer-Kreislauf.

Die Untersuchungen der obengenannten Autoren können freilich nicht mit den jetzigen Ergebnissen direkt verglichen werden, da die verwendete Dosis verschieden und die jetzige Patientenzahl wesentlich größer war.

Choo-Kang et al. hatten nur 24 Patienten, Kennedy et al. 18 Personen (12 Asthmatiker und 6 Normalpersonen) und Riding et al. 10 Patienten zur Verfügung.
Choo-kang et al. und Kennedy et al. verwandten eine 200 µg

Salbutamol-Dosis (bei den Normalpersonen auch 400 µg) aus einer Sprühdose. Riding et al. vernebelten zwischen 1 und 2 ml einer 0,5 %igen Salbutamol-Lösung in 3 Minuten.

Die hier verwendete Dosis eines aus dem Vernebler stammenden Aerosols (ca 1720 µg) verursachte keine Nebenwirkungen, dagegen kam es in 5 Fällen bei Inhalation von 100 - 300 µg Salbutamol aus der Sprühdose zu den oben erwähnten Nebenwirkungen.

Wahrscheinlich dringt das aus dem Vernebler stammende Aerosol wegen seiner größeren Teilchen nicht so tief in die Luftwege ein und entfaltet daher eine nicht so starke Wirkung wie die feineren Teilchen aus der Sprühdose.

Der offensichtliche Vorteil des Aerosols liegt in der Tatsache, daß 43 % der beobachteten Patienten, die Isoprenalin bzw. Orciprenalin wegen Herzklopfen und Tachycardie nur ungern angewandt hatten, bei Salbutamolinhalationen frei von Nebenwirkungen waren.

Die Tablettenform verursacht häufiger Nebenwirkungen als das Aerosol, wobei nach sublingualem Salbutamol anscheinend weniger oft Nebenwirkungen auftreten, als nach oralem Salbutamol. Dieser Unterschied kann einmal rein zufällig sein. Er kann aber auch dadurch bedingt sein, daß sublinguales Salbutamol teilweise von der Mundschleimhaut resorbiert wird und teilweise mit dem Speichel in den Magen gelangt und dann von dort aus etwas später resorbiert wird, so daß durch die zweizeitige verzögerte Resorption ein niedrigerer Blutspiegel von Salbutamol erreicht wird, als wenn die gesamte Menge der oralen Tablette auf einmal von der Magenschleimhaut resorbiert wird. Bei der oralen Tablette würde damit ein höherer Salbutamol-Spiegel im Blut erreicht, der für die zum Teil stärker und häufiger auftretenden Nebenwirkungen verantwortlich sei könnte.

Nebenwirkungen werden auch von Simpson et al. beobachtet: bei oraler Gabe von 8 mg Salbutamol an 6 gesunde Versuchs-

personen kam es in 2 Fällen zu Tremor und in einer nicht genannten Zahl von Fällen zu Tachycardie.

Art und Ursache des nach Salbutamol häufig auftretenden Muskeltremors ist in den Forschungslaboratorien von Allen & Hanburys untersucht worden. Demnach könnte es sich hier, wie in Arbeiten von Marsden et al. (1967; 1968; 1970) über den Adrenalin- und Isoprenalineffekt auf die Skelettmuskulatur beschrieben ist, um eine Stimulation der peripheren β-Receptoren, die in den Muskelfasern selbst liegen, handeln.

butamol effect began 30 - 60 min after administration, reached its maximum after 1 - 2 hr and lasted 5 - 6 hr.

5. Side effects after sublingual or oral administration were tremor in about 30 % and palpitations in 14 % of 60 patients. In 4 patients the tremor was strong and was felt to be very unpleasent. It began 30 - 60 min after administration and lasted 2 - 7 hr.

6. It is concluded that salbutamol is a potent bronchodilator drug. It takes effect a little more slowly than isoprenaline and orciprenaline, but its action lasts longer. It causes tachycardia and palpitations much less frequently than the 2 other substances. With sublingual and oral administration muscular tremor can be expected in about one third of the patients.

E. Zusammenfassung

1. Der bronchodilatorische Effekt von Salbutamol wurde an Asthmatikern untersucht. Die verwandte Dosis entsprach einer wirksamen Isoprenalindosis.

2. Eine Standard-Dosis des Aerosols von 1380 µg, die mittels eines geschlossenen Spirometersystems 7 Patienten verabfolgt wurde, steigerte die Vitalkapazität um 20 - 60 % und den peak flow um 65 - 550 %. Der bronchodilatorische Effekt begann 1 - 2 Minuten nach Inhalation, erreichte sein Maximum nach etwa 30 Minuten und dauerte ungefähr 4 Stunden. 40 weitere Patienten inhalierten Salbutamol aus einer Sprühdose und verspürten anschließend Erleichterung. 17 von diesen, die nach Isoprenalin oder Orciprenalin Herzklopfen bekamen, waren nach Salbutamol-Inhalation frei von Herzklopfen. Von den restlichen Patienten bemerkten nach inhaliertem Salbutamol 4 = 10 % Herzklopfen, 1 Patient bemerkte Tremor.

3. Salbutamol als sublinguale Tablette (5 mg) erhielten 38 Patienten. 6 von ihnen zeigten keine sichere Verbesserung ihrer Lungenfunktion. Die übrigen Patienten konnten VK und pf um durchschnittlich 10 - 100 % steigern. Nach 10 mg sublingualem Salbutamol hatte 1 Patient keinen Anstieg seiner Lungenfunktion, dagegen trat bei 11 Patienten ein deutlicher Effekt ein. 5 Patienten, bei denen sublinguales Salbutamol ohne Effekt war, hatten nach Inhalation von Isoprenalin oder Salbutamol eine deutliche Verbesserung ihrer Lungenfunktion. Der bronchodilatorische Effekt von sublingualem Salbutamol begann nach 15 - 60 Minuten, erreichte sein Maximum nach 90 Minuten und dauerte 4 - 6 Stunden.

4. Salbutamol als orale Tablette (5 mg) erhielten 30 Patienten. Bei 8 von ihnen trat kein sicherer Effekt ein. Die übrigen konnten die Vitalkapazität um 10 - 100 % steigern, den peak flow teilweise auf noch höhere Werte. Nach 10 mg oralem Salbutamol hatten 2 Patienten keinen sicheren Anstieg ihrer Lungenfunktion, dagegen trat bei 8 Patienten ein deutlicher Effekt ein. Bei 5 Patienten, deren Lungenfunktion durch orales Salbutamol nicht gesteigert wurde, trat nach Inhalation von Isoprenalin oder Salbutamol eine deutliche Verbesserung ihrer Lungenfunktion ein. Der bronchodilatorische Effekt begann nach 30 - 60 Minuten, erreichte nach 1 - 2 Stunden sein Maximum und dauerte 5 - 6 Stunden.

5. Nebenwirkungen nach sublingual oder oral verabreichtem Salbutamol waren Tremor in etwa 30 % und Herzklopfen in 14 % der 60 Patienten. Bei 4 Patienten war der Tremor stark und wurde als sehr unangenehm empfunden. Er begann 30 - 60 Minuten nach Einnahme und dauerte 2 - 7 Stunden.

6. Abschließend kann gesagt werden, daß Salbutamol ein wirksamer Bronchodilator ist. Sein Wirkungseintritt ist etwas langsamer als bei Isoprenalin oder Orciprenalin, aber seine Wirkungsdauer ist deutlich länger. Salbutamol verursacht - verglichen mit den beiden anderen Substanzen - sehr viel seltener Tachycardie und Herzklopfen. Nach sublingual oder oral verabreichtem Salbutamol kann Muskeltremor bei einem Drittel der Patienten erwartet werden.

Summary

1. The bronchodilator effect of salbutamol, a dose relative of isoprenaline, was investigated in patients with bronchial asthma.

2. A standard dose of 1380 µg of the aerosol, given from a closed spirometry circuit to 7 patients , increased the vital capacity by between 20 and 60 %, the peak flow by between 65 and 550 %. This effect began 1 - 2 min after inhalation, reached its maximum at about 30 min and lasted about 4 hr. 40 other patients inhaled salbutamol from a pressurized container and reported relief. 17 of these who had used isoprenaline or orciprenaline before and experienced palpitations, did not feel palpitations after salbutamol. Of the remainder 4 = 10 % had palpitations, and 1 had tremor after inhaled salbutamol.

3. Salbutamol (5 mg) was given sublingually to 38 patients. In 6 of them lung function did not change significantly. In the others it increased vital capacity and peak flow by between 10 and 100 %. 10 mg Salbutamol failed to increase lung function in 1 patient but increased it in 11. In 5 patients in whom sublingual salbutamol had not improved lung function, isoprenaline or salbutamol aerosol increased it. The effect of the sublingual salbutamol began after 15 - 60 min, reached its maximum after 90 min and lasted 4 - 6 hr.

4. Salbutamol (5 mg) was given orally to 30 patients. It had no significant effect in 8 of them. In the remainder it increased the vital capacity by between 10 and 100 %, the peak flow to still higher values. 10 mg had no effect in 2 patients and increased lung function in 8 others. In 5 of the patients without an improvement in lung function isoprenaline or salbutamol aerosol increased it. The sal-

butamol effect began 30 - 60 min after administration, reached its maximum after 1 - 2 hr and lasted 5 - 6 hr.

5. Side effects after sublingual or oral administration were tremor in about 30 % and palpitations in 14 % of 60 patients. In 4 patients the tremor was strong and was felt to be very unpleasent. It began 30 - 60 min after administration and lasted 2 - 7 hr.

6. It is concluded that salbutamol is a potent bronchodilator drug. It takes effect a little more slowly than isoprenaline and orciprenaline, but its action lasts longer. It causes tachycardia and palpitations much less frequently than the 2 other substances. With sublingual and oral administration muscular tremor can be expected in about one third of the patients.

F. Literatur

Allen & Hanburys Research Laboratories (1969)

Choo-Kang, Y.F.J., Simpson, W.T. & Grant, J. W. B.: Brit. med. J. 2, 287 - 89 (May, 3, 1969)

Dissmann, E.: Acta med. scand. 137, 441 (1956)

Herxheimer, H.: J. Physiol. 109, 4 P., (1949)

Herxheimer, H.: Therapie des Astma bronchiale, Schwabe, Basel (1956)

Herxheimer, H.: Persönliche Mitteilung (1970)

Herxheimer, H. & Stresemann, E.: Arch. exp. Path. Pharmak. 241, 225 (1961)

Israels, A.A.: Asthma Bronchiale, etterige (bacteriele bronchitis) en het endocriene systeem (Thesis, Groningen 1951)

Kennedy, M.C.S. & Simpson, W.T.: Brit. J. Dis. Chest, 63, 165 (August, 1969)

Marsden, C.D., Foley, T.H., Owen, D.A.L. & McAllister, R.G.: Clin. Sci. 33, 53 (1967)

Marsden, C.D., Meadows, J.C., Lange, G.W. & Watson, R.S.: Lancet, ii, 700 (1967)

Marsden, C.D. & Meadows, J.C.: J. Physiol. 207, 429 - 48 (1970)

Riding, W.D., Chatterjee, S.S. & Dinda, P.: Brit. J. Cln. Pract. 23, 217 - 19, (May, 1969)

Vries, K. de, Goei, J.T., Booy-Noord,H. & Orie, N.G.M.: Int.Arch. Allergy, 20, 93 - 101 (1962)

Warrel, D.A.: Persönliche Mitteilung an Kennedy und Simpson (1967)

Wright, B.M. & McKerrow, C.B.: Brit.med. J., 2, 1041 (1959)

Wyss, F. & Hadorn, F.: Progr. Allergy, 3, 315 - 18, karger Basel/New York (1952)

Abb. 2 Änderungen der VK nach Inhalation von 1720 µg Salbutamol aus dem Spirometer bei 7 Patienten.

Abb.2

Abb. 3 Änderungen des pf nach Inhalation von 1720 µg Salbutamol aus dem Spirometer bei 7 Patienten.

Abb. 3

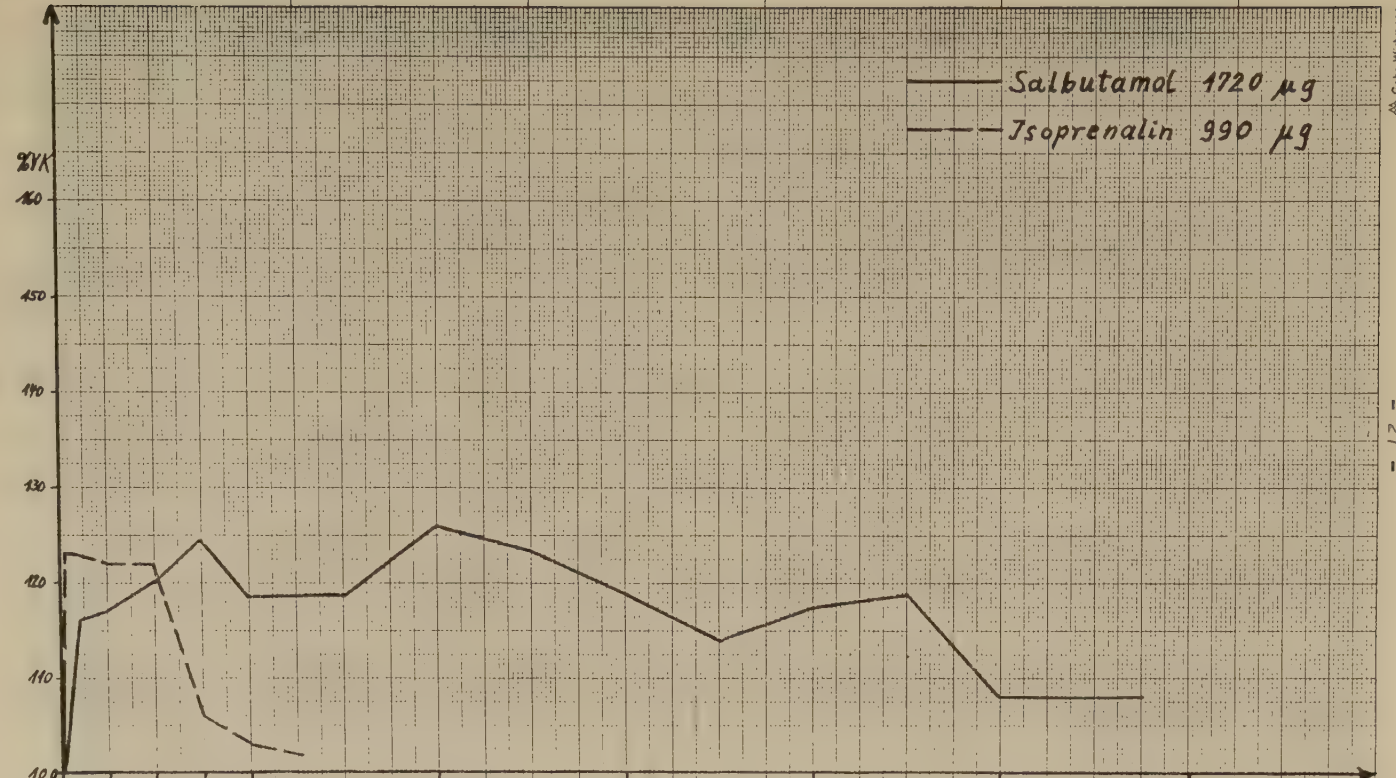


Abb. 4 Vergleich des Isoprenalin- und Salbutamol-Aerosoleffektes auf die VK an einem Patienten an zwei aufeinanderfolgenden Tagen.

Abb. 4

Gebr. Wigand

Abb. 5 Vergleich des Isoprenalin- und Salbutamol-Aerosoleffektes auf den pf an einem Patienten an zwei aufeinanderfolgenden Tagen.

Abb. 5

Gebr. Widmann

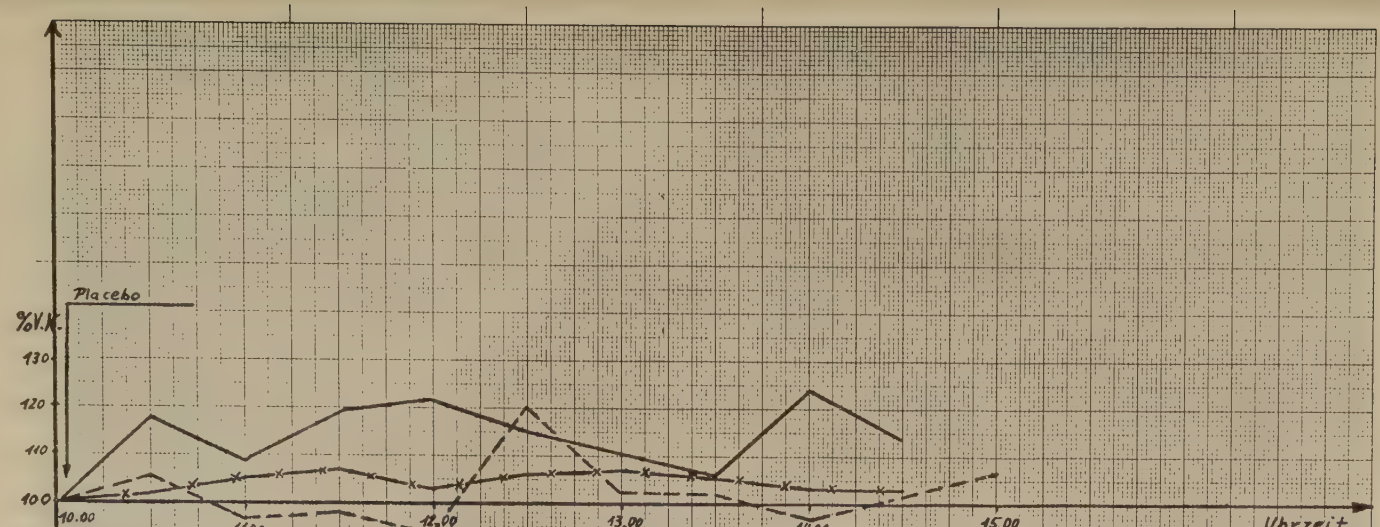


Abb. 6 Tageszeitliche Schwankungen der VK bei 3 Patienten nach Gabe einer Placebotablette.

Abb.6

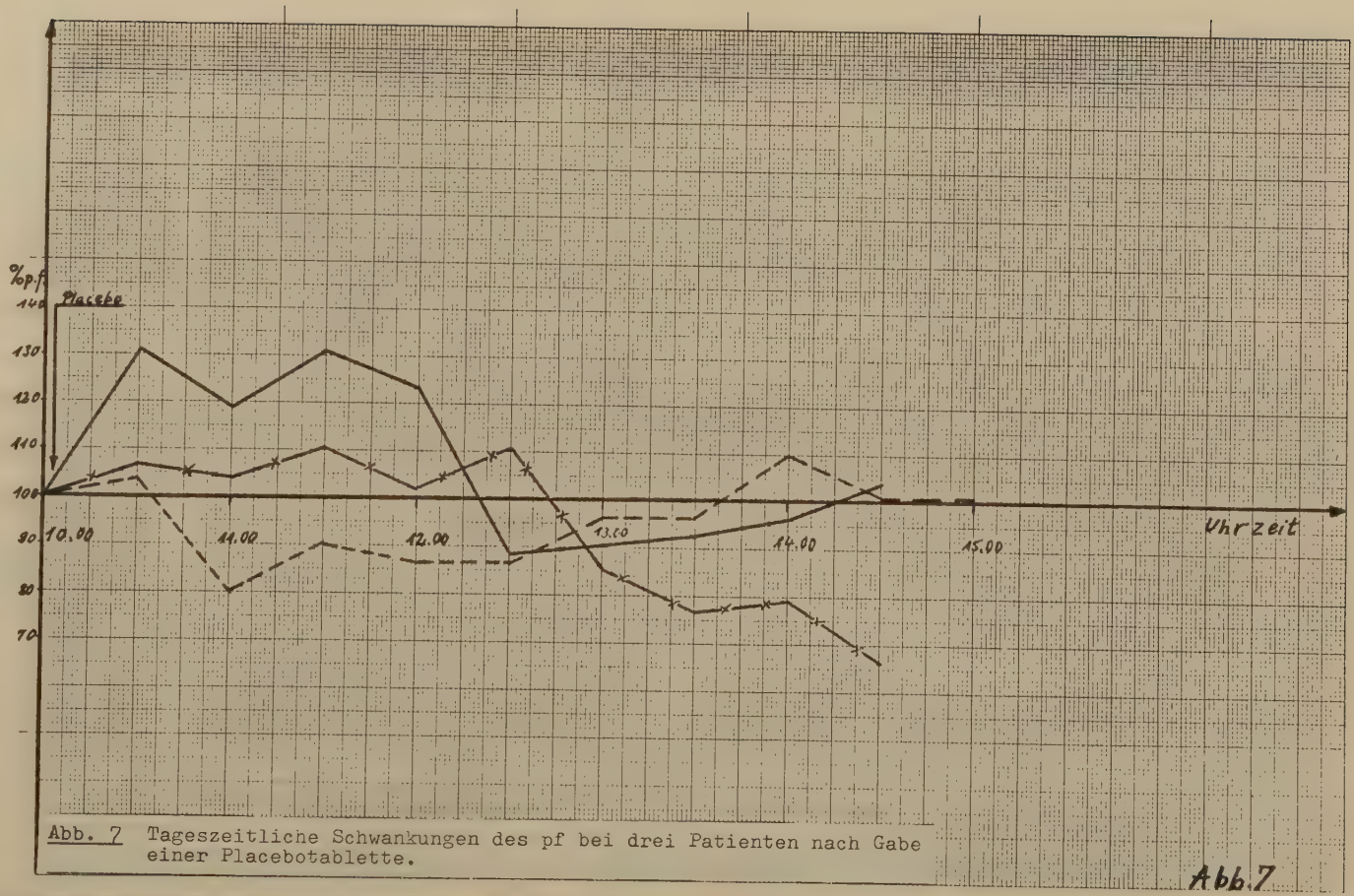


Abb. 7 Tageszeitliche Schwankungen des pf bei drei Patienten nach Gabe einer Placebotablette.

Abb.7

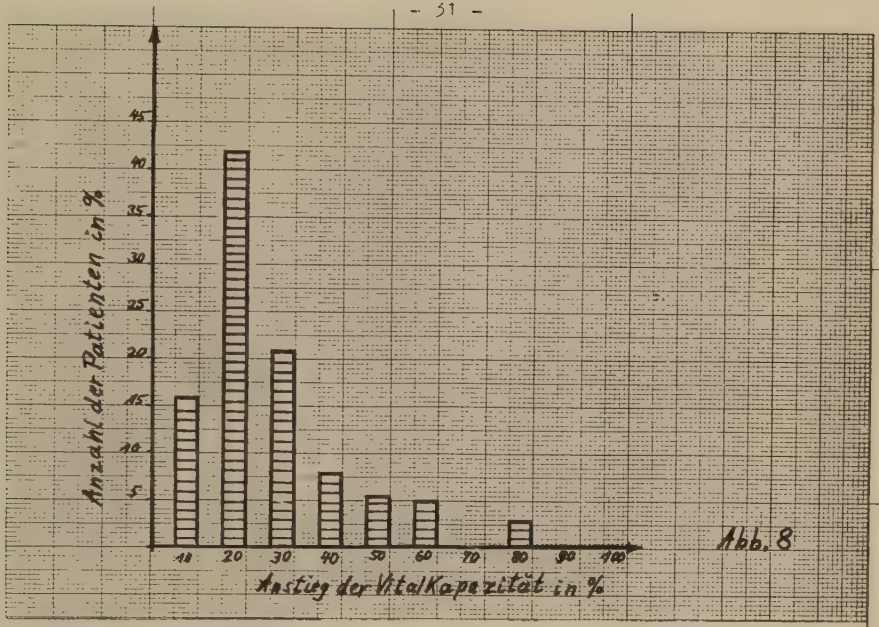


Abb. 8 Prozentuale Verteilung der verschiedenen Steigerungsgrade der VK nach sublingualem Salbutamol (5 mg) auf die untersuchten Patienten. Die Zahl der Patienten ist ebenfalls in Prozenten angegeben.

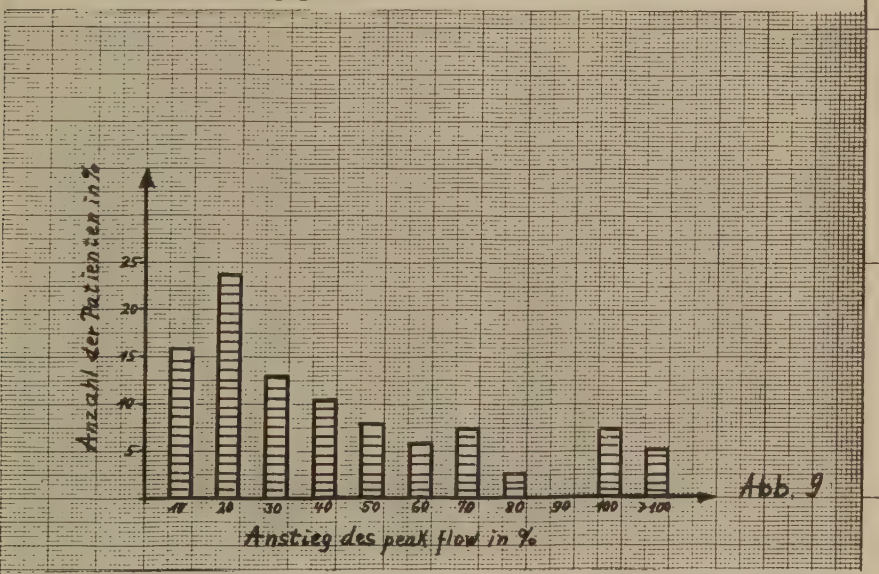


Abb. 9 Prozentuale Verteilung der verschiedenen Steigerungsgrade des pf nach sublingualem Salbutamol (5 mg) auf die untersuchten Patienten. Die Zahl der Patienten ist ebenfalls in Prozenten angegeben.

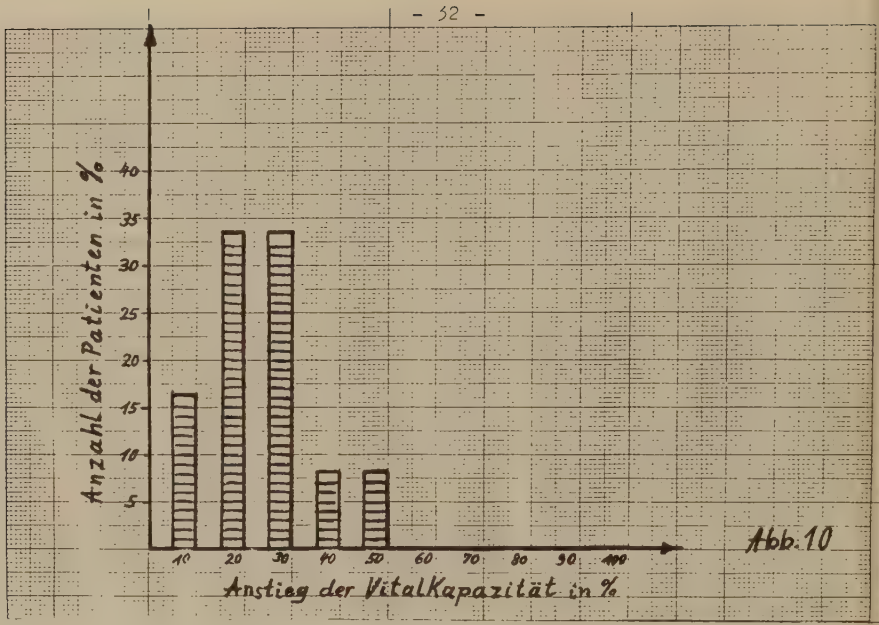


Abb. 10 Prozentuale Verteilung der verschiedenen Steigerungsgrade der VK nach sublingualem Salbutamol (10 mg) auf die untersuchten Patienten. Die Zahl der Patienten ist ebenfalls in Prozenten angegeben.

Abb. 11 Prozentuale Verteilung der verschiedenen Steigerungsgrade des pf nach sublingualem Salbutamol (10 mg) auf die untersuchten Patienten. Die Zahl der Patienten ist ebenfalls in Prozenten angegeben.

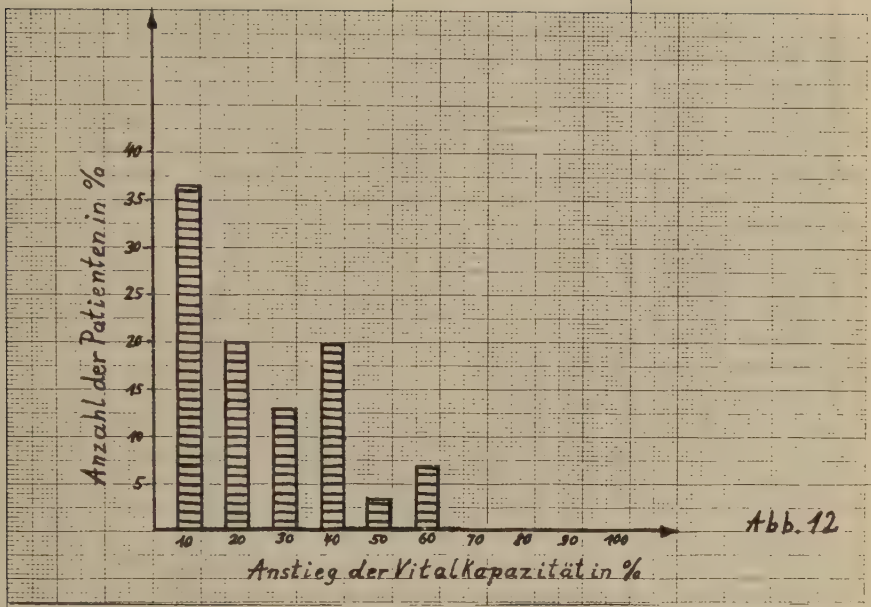


Abb. 12 Prozentuale Verteilung der verschiedenen Steigerungsgrade der VK nach oralem Salbutamol (5 mg) auf die untersuchten Patienten. Die Zahl der Patienten ist ebenfalls in Prozenten angegeben.

Abb. 13 Prozentuale Verteilung der verschiedenen Steigerungsgrade des pf nach oralem Salbutamol (5 mg) auf die untersuchten Patienten. Die Zahl der Patienten ist ebenfalls in Prozenten angegeben.

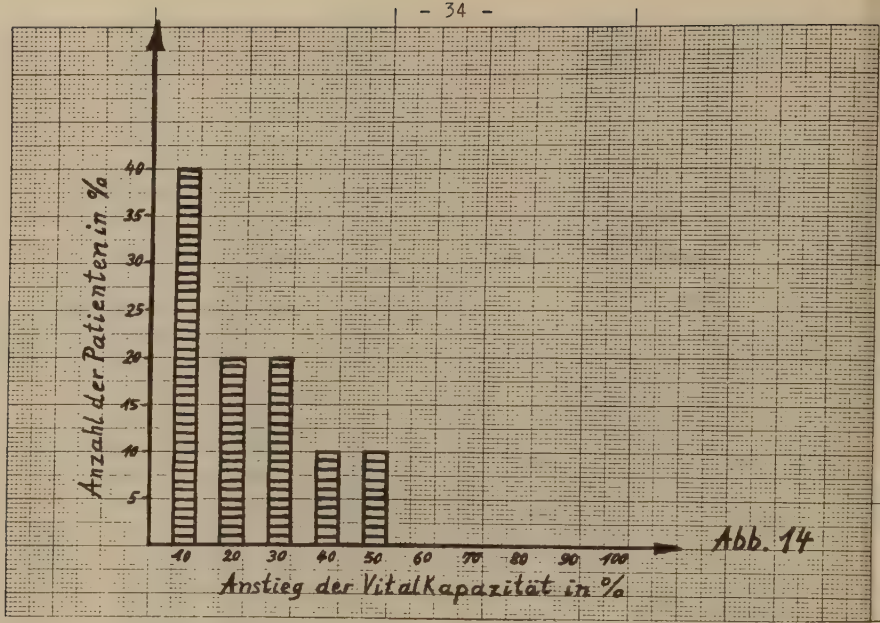


Abb. 14 Prozentuale Verteilung der verschiedenen Steigerungsgrade der VK nach oralem Salbutamol (10 mg) auf die untersuchten Patienten. Die Zahl der Patienten ist ebenfalls in Prozenten angegeben.

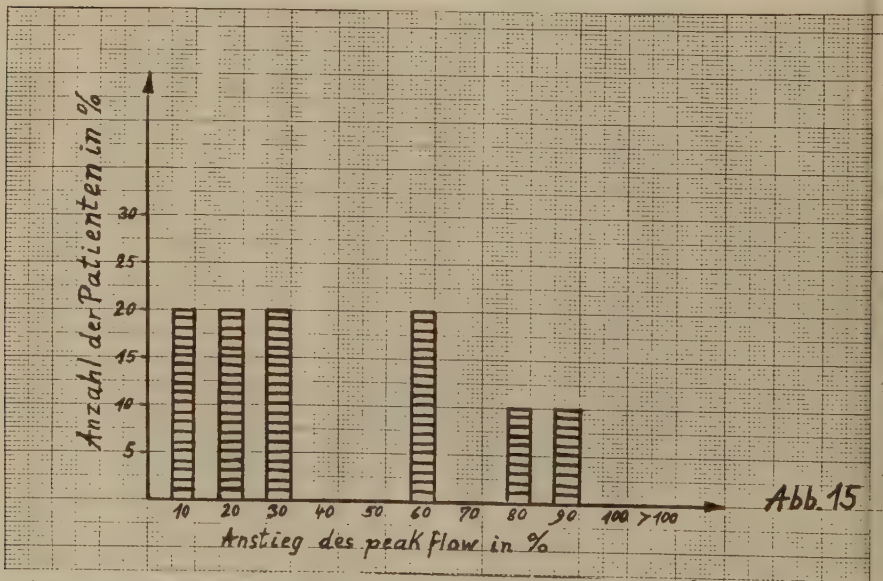


Abb. 15 Prozentuale Verteilung der verschiedenen Steigerungsgrade des pf nach oralem Salbutamol (10 mg) auf die untersuchten Patienten. Die Zahl der Patienten ist ebenfalls in Prozenten angegeben.

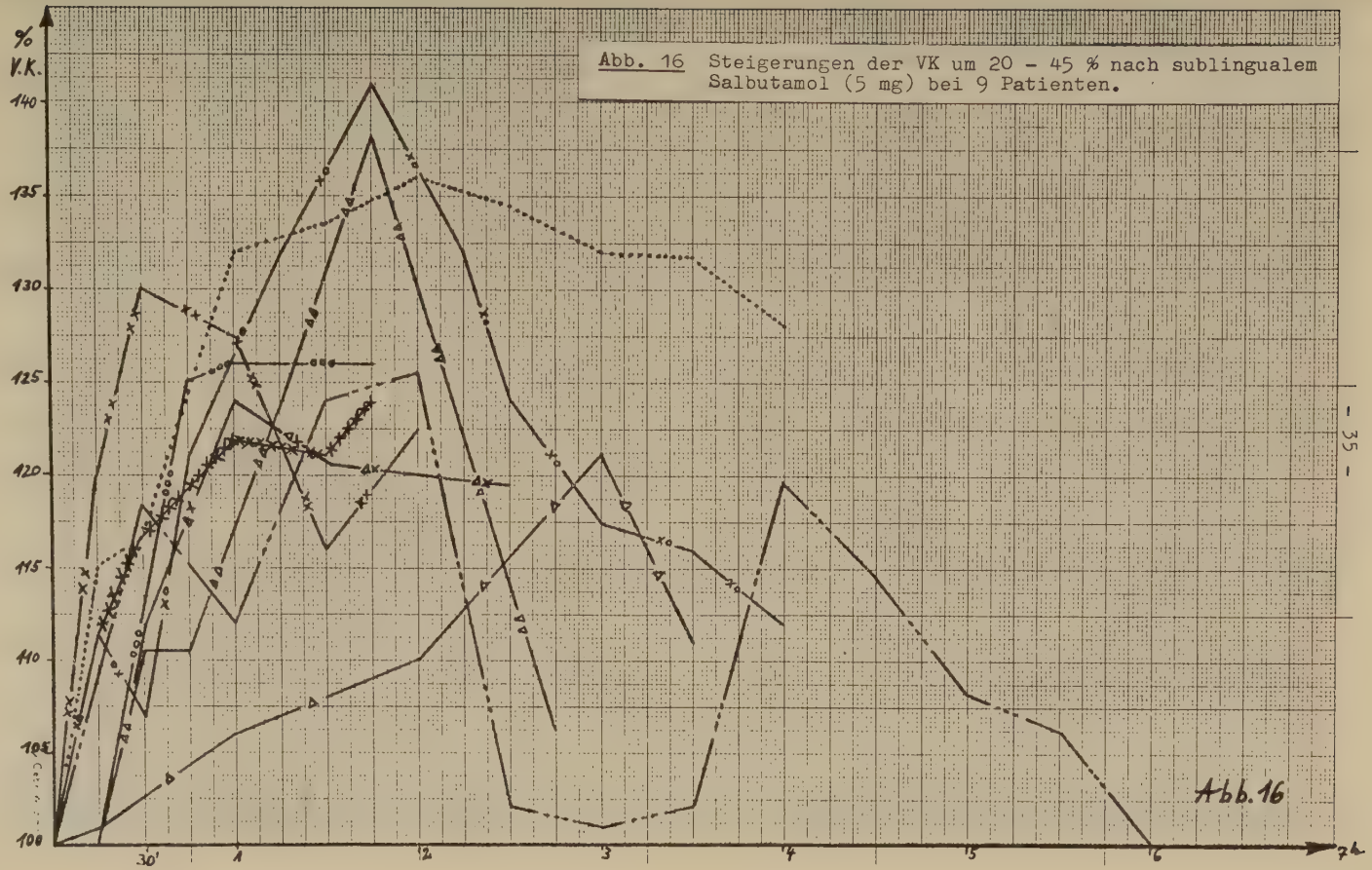


Abb. 16 Steigerungen der VK um 20 - 45 % nach sublingualem Salbutamol (5 mg) bei 9 Patienten.

Abb. 16

Abb. 17 Steigerungen des pf um 20 – 45 % nach sublingualem Salbutamol (5 mg) bei 9 Patienten.

Abb. 17

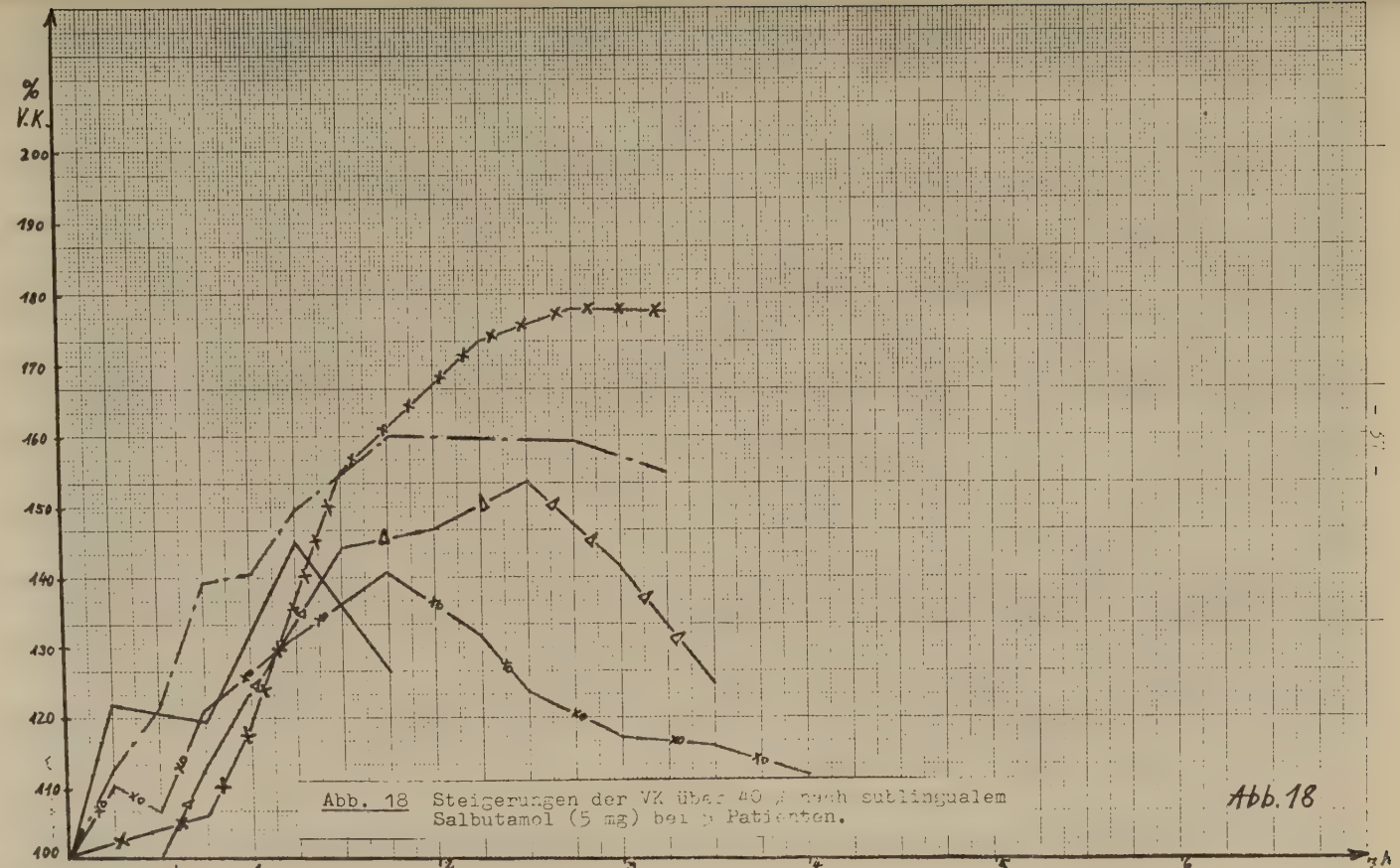


Abb. 18 Steigerungen der VK über 40 % nach sublingualem Salbutamol (5 mg) bei 5 Patienten.

Abb. 18

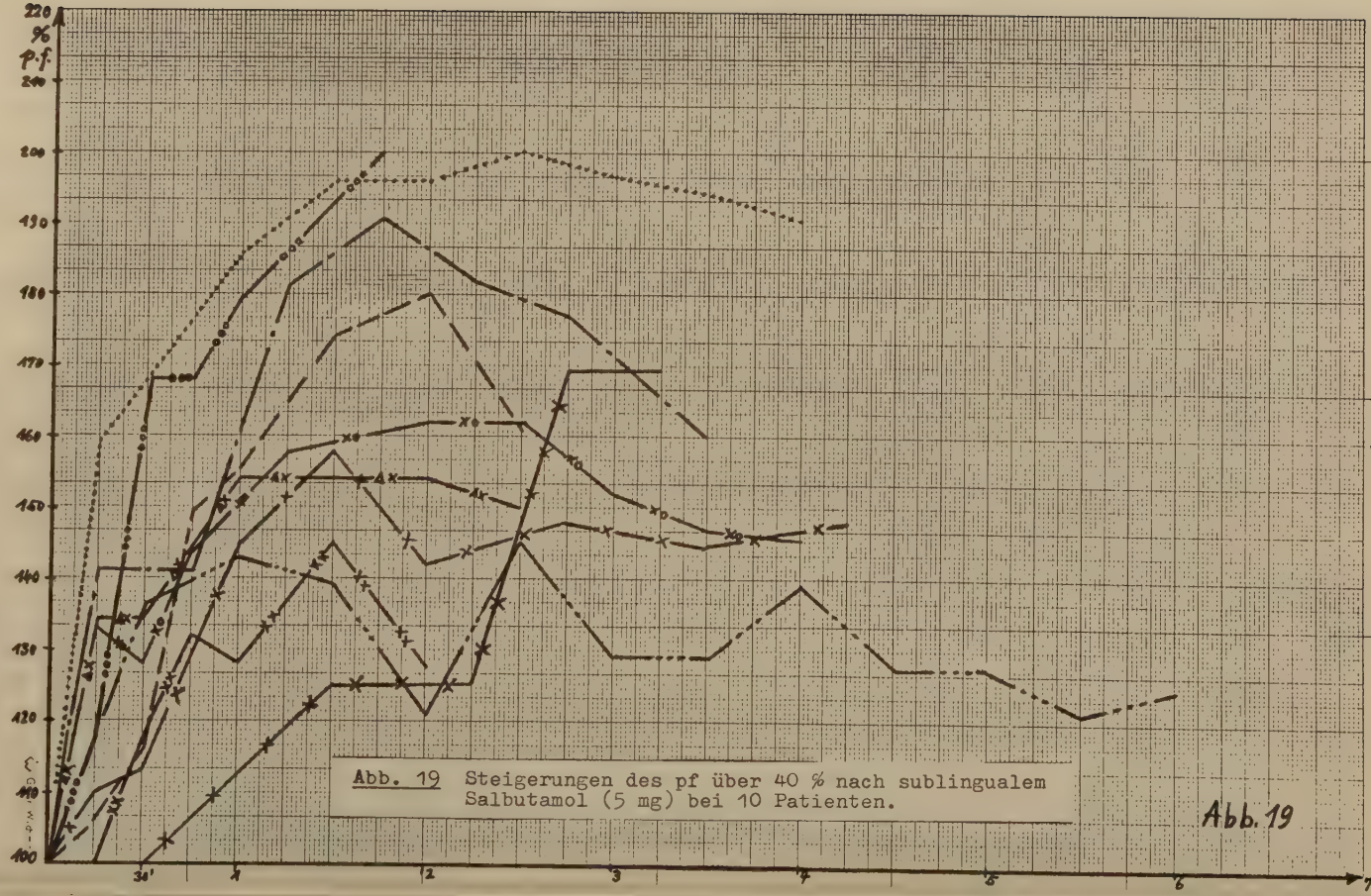


Abb. 19 Steigerungen des pf über 40 % nach sublingualem Salbutamol (5 mg) bei 10 Patienten.

Abb. 19

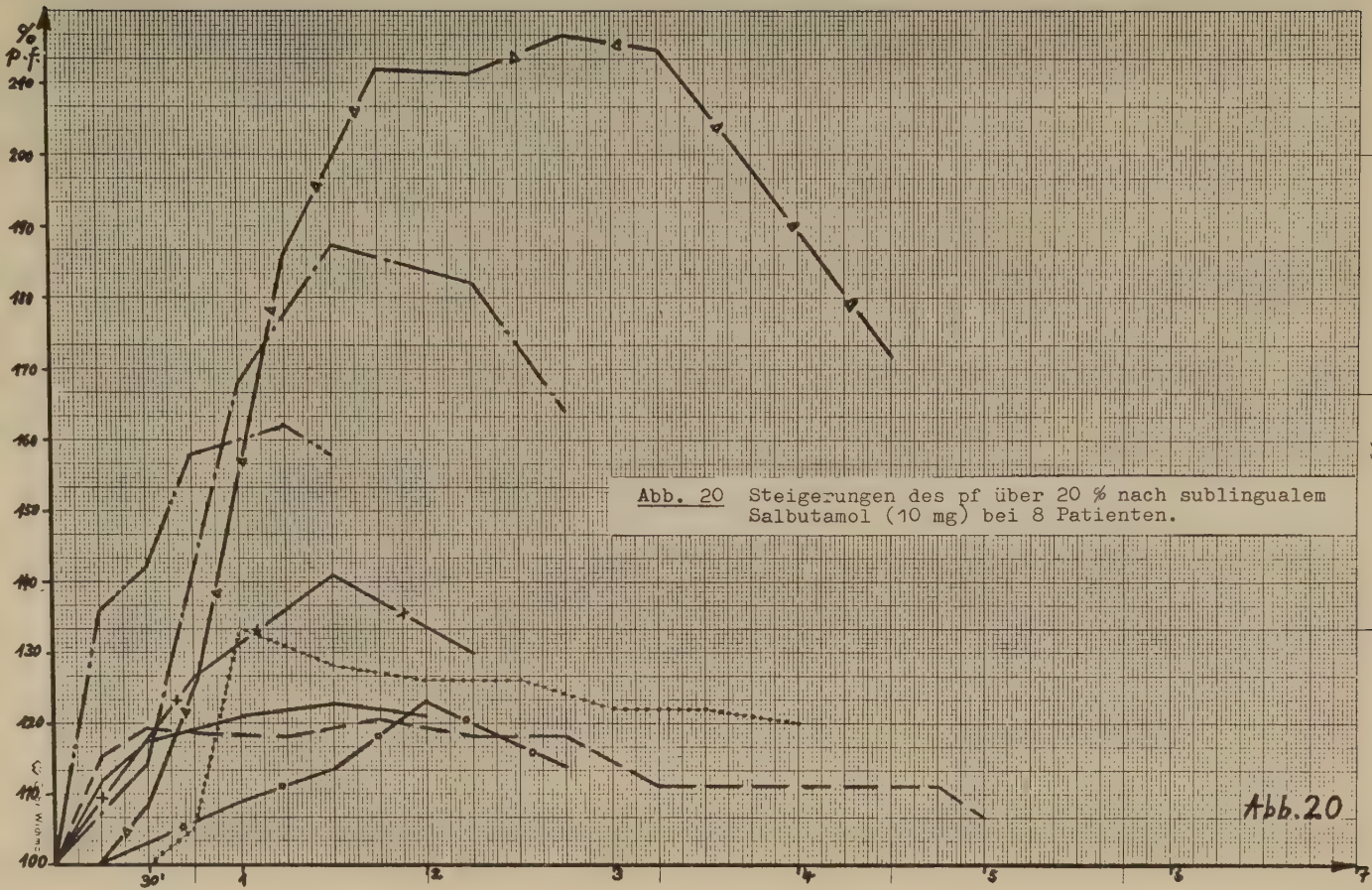


Abb. 20 Steigerungen des pf über 20 % nach sublingualem Salbutamol (10 mg) bei 8 Patienten.

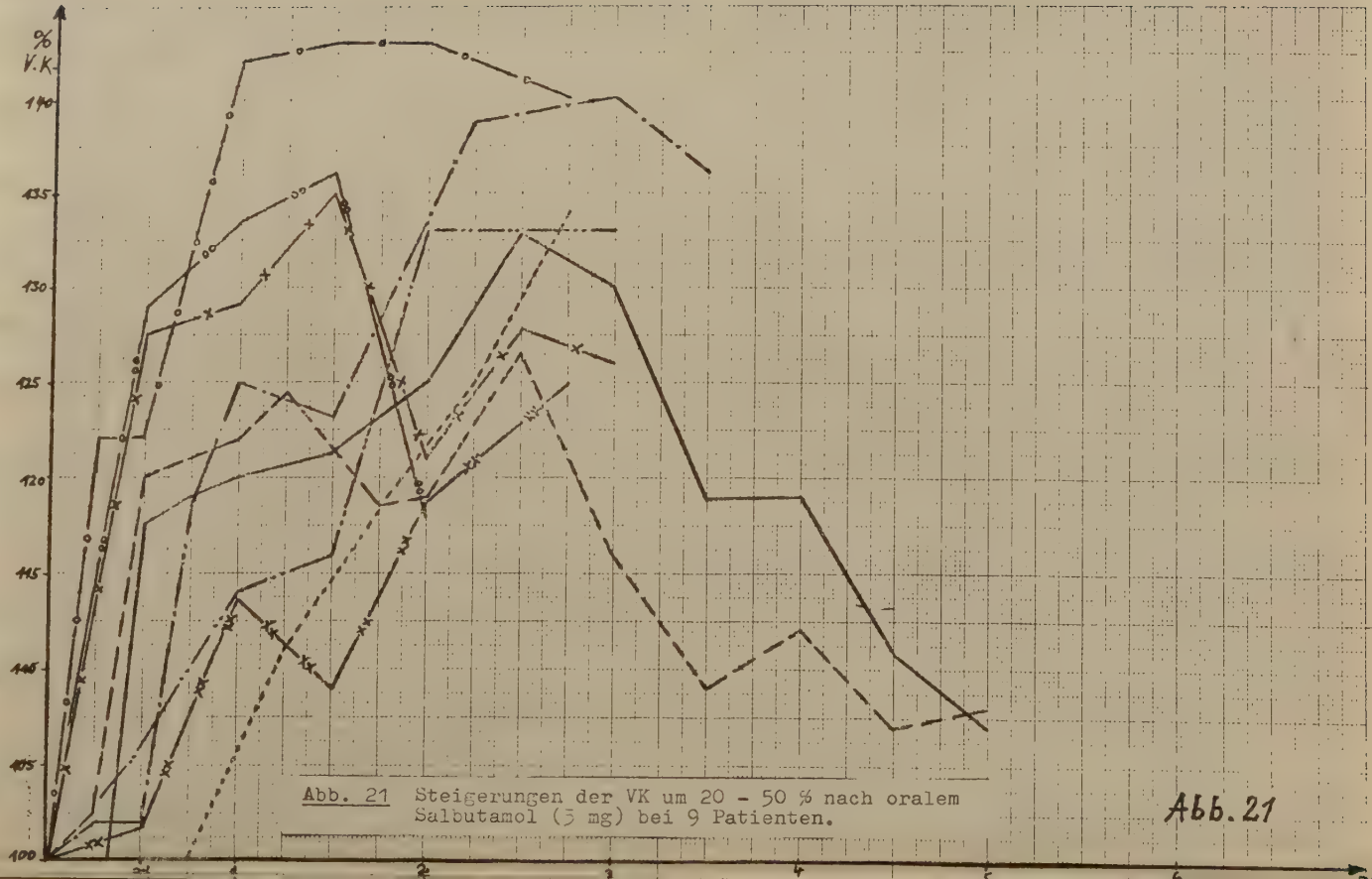


Abb. 21 Steigerungen der VK um 20 - 50 % nach oralem Salbutamol (5 mg) bei 9 Patienten.

Abb. 21

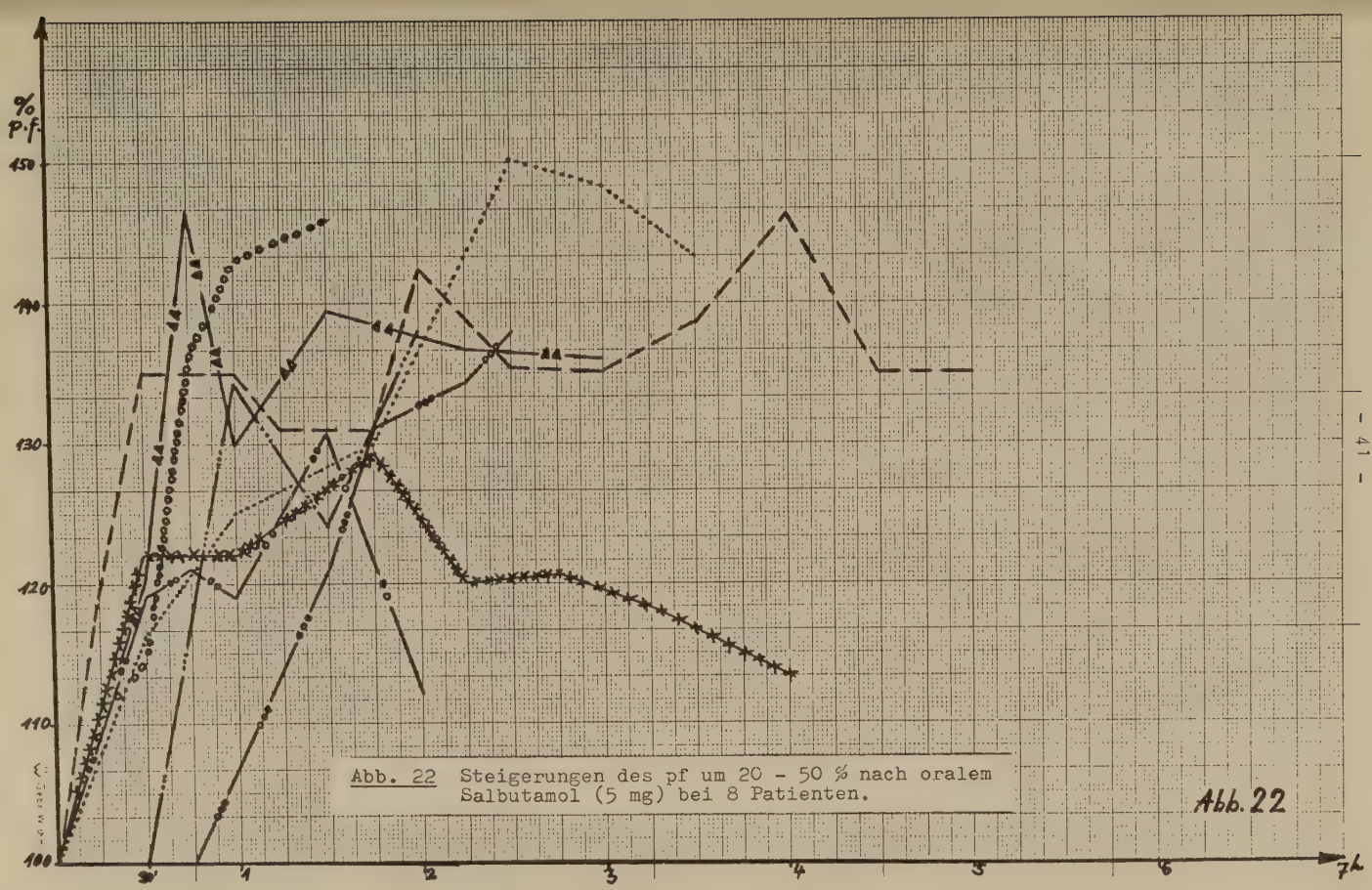


Abb. 22 Steigerungen des pf um 20 - 50 % nach oralem Salbutamol (5 mg) bei 8 Patienten.

Abb. 22

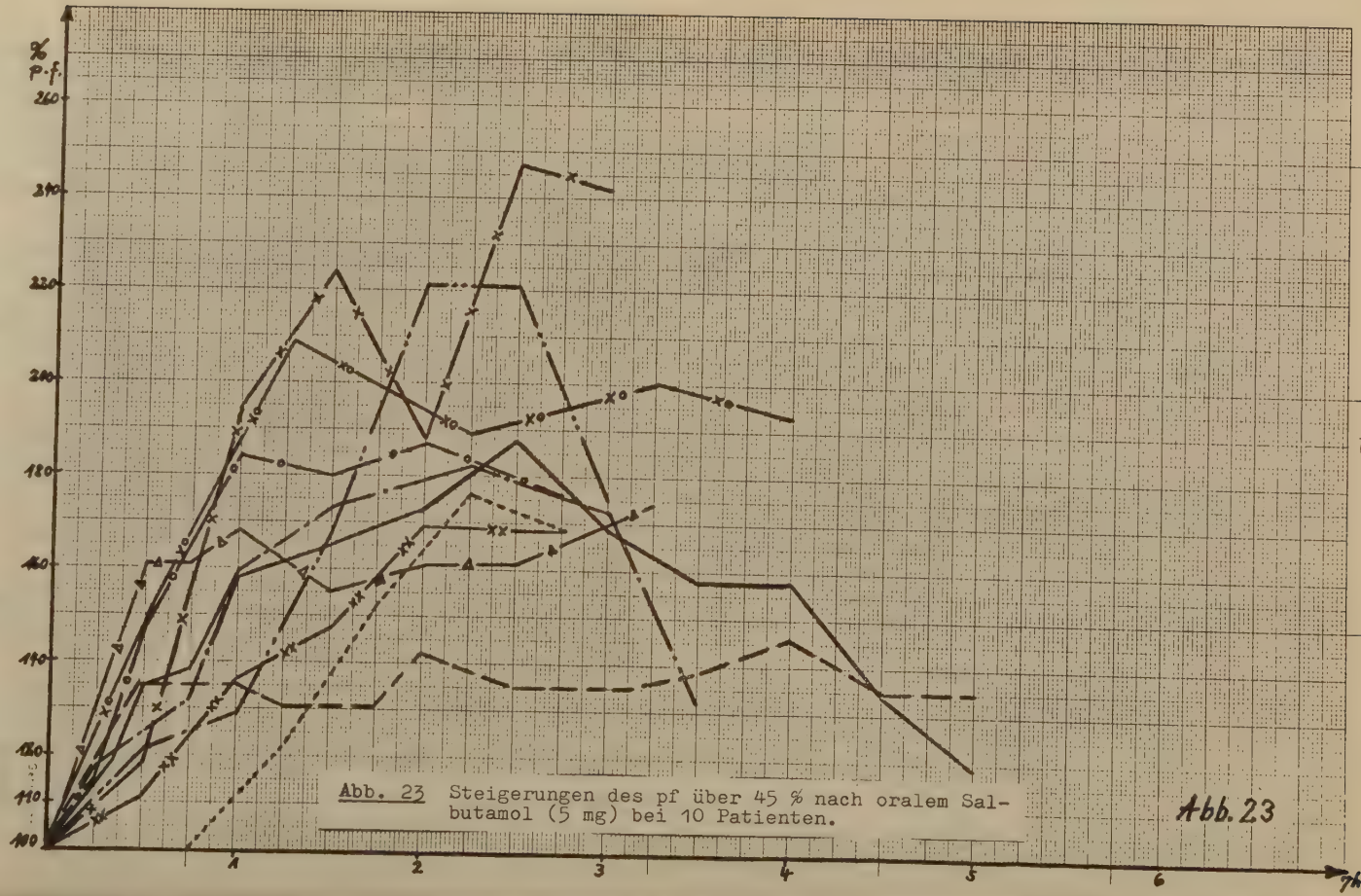


Abb. 23 Steigerungen des pf über 45 % nach oralem Salbutamol (5 mg) bei 10 Patienten.

Abb. 23

Abb. 24 Steigerungen des pf über 20 % nach oralem Salbutamol (10 mg) bei 6 Patienten.

Abb. 24

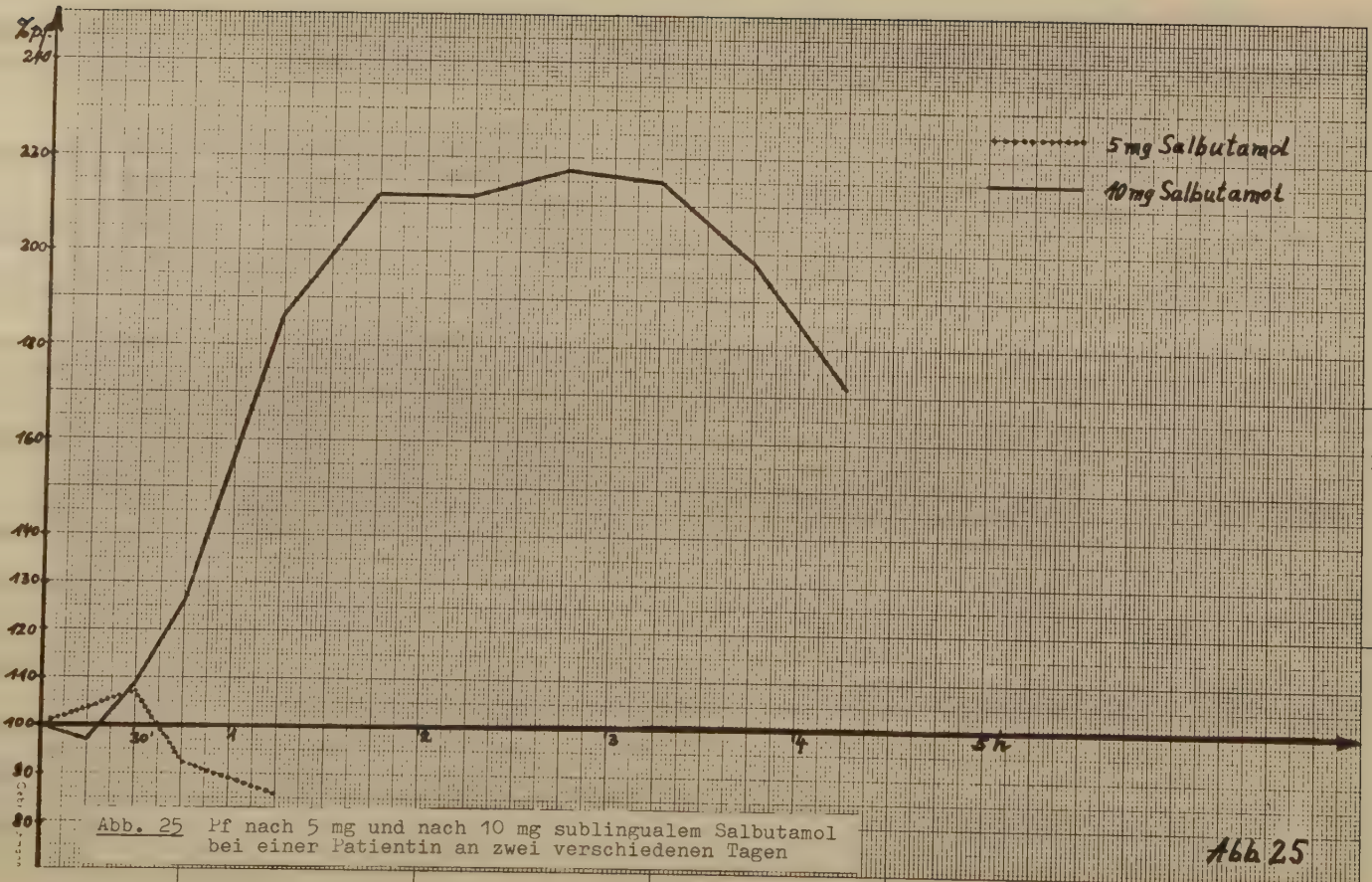


Abb. 25 Pf nach 5 mg und nach 10 mg sublingualem Salbutamol bei einer Patientin an zwei verschiedenen Tagen

Abb 25

Herrn Prof. Dr. H. Herxheimer danke ich für die Überlassung des Themas und die Hilfe bei der Durchführung.

Meinem Vater danke ich herzlich für Beratung und Unterstützung bei der Anfertigung und Vervielfältigung der zahlreichen Abbildungen.

Lebenslauf

19. 7. 1938 in Potsdam als Tochter des Dipl. - Ing. Helmut Schumann und seiner Frau Sophie-Charlotte geboren.

1958 Abitur am Robert-Blum-Gymnasium in Berlin-Schöneberg bestanden.

1958 - 64 Medizinstudium in Berlin und Wien.

14. 4. 1965 Staatsexamen an der FU Berlin.

1965 67 Medizinalassistententätigkeit in Berlin und Kassel.

31. 5. 1967 Bestallung als Arzt.

April - Juli 1968 Teilnahme am kursus für Schiffs- und Tropenkrankheiten am Tropeninstitut Hamburg.

Juli 1968 - April 1969 Stationsärztin auf einer dermatologischen Kurstation an der Nordseeklinik Westerland/Sylt.

Mai 1969 - April 1970 wissenschaftliche Assistentin an der Universitäts-Asthmapoliklinik der FU Berlin.